FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938

№ 31

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

RENÉ KELLER

né le 16 avril 1907 à **Lingolsheim** (Bas-Rhin)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

CHEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ULCÈRES DIGESTIFS EXPÉRIMENTAUX

Quelques précisions sur les facteurs conditionnant l'apparition de ces ulcères

Président: M. STOLZ, Professeur

1938

IMPRIMERIE ST-THOMAS

Strasbourg-Neudorf

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938

№ 31

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

RENÉ KELLER

né le 16 avril 1907 à **Lingolsheim** (Bas-Rhin)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

CHEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ULCÈRES DIGESTIFS EXPÉRIMENTAUX

Quelques précisions sur les facteurs conditionnant l'apparition de ces ulcères

Président: M. STOLZ, Professeur

1938

IMPRIMERIE ST-THOMAS

Strasbourg-Neudorf

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen ..... MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur ..... SCHAEFFER ✻ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✻ ✪ I.
Physique biologique	VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale ..	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	OBERLING ✻ ✪ A
Médecine légale	SIMONIN ✪ ✻ A.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I.
	AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✻ ✪ I.
	STOLZ ✻ ✪ I,
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie..	VAUCHER ✻ ✪ I

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✻ ✪ I. — GERY ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✻ ✪ I.
GUNSETT O. ✻ ✪ I.
HANNS O. ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MM. KREIS ✪ A.
LE GUYON
REISS
THIVOLLE ✪ A.
WAITZ
WEISS A. ✻ ✪ A.
WOLF ✻ ✪ A.

Agrégé libre : M. SIMON ✻ ✪ A.
Directeur de la Clinique dentaire : M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire :

MM. MEYER M. ✪ I. — ROEDERER ✪ I.

Professeurs honoraires :

MM. WEILL ✻ ✪ I. — CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.

SERMENT D'HYPPOCRATE.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR STOLZ

qui m'a constamment témoigné tant de bienveillance. Le souvenir de son enseignement magistral, qui a contribué pour la plus grande part à ma formation chirurgicale, et de l'affectueux intérêt qu'il n'a cessé de me témoigner restera gravé dans mon esprit et dans mon cœur.

Qu'il me soit permis de lui exprimer ici toute ma profonde reconnaissance et mon respectueux attachement.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. G. WEISS

près de qui j'ai toujours trouvé, non seulement un enseignement précieux et un appui constant, mais encore une affectueuse sympathie et une cordiale simplicité.

Il fut souvent pour moi un véritable ami et je voudrais qu'il soit assuré de ma plus vive gratitude et de tout mon affectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KLEINKNECHT
DE MULHOUSE

qui, durant l'année passée dans son service, a toujours manifesté à mon égard tant de bienveillance et d'intérêt et m'a permis de profiter de sa grande expérience.

Je lui resterai toujours infiniment reconnaissant.

A MES MAITRES D'INTERNAT ET D'EXTERNAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUTRIER
et MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRÉ

en témoignage de respectueuse gratitude.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

INTRODUCTION.

La pathogénie des ulcères expérimentaux par dérivation des sucs alcalins duodénaux est encore bien loin d'être élucidée.

Depuis les travaux de BICKEL, EXALTO et surtout depuis ceux de MANN qui ont mis en vedette ce problème de pathologie expérimentale, de nombreux chercheurs se sont évertués à découvrir la clef de cette question dans l'espoir de jeter une lumière nouvelle sur la genèse de l'ulcère humain.

Le but de ce travail n'est pas de faire une revue générale des travaux antérieurs, car, au même titre que bien d'autres auteurs, nous avons éprouvé la difficulté qu'il y a à tirer des conclusions des innombrables expériences qui ont été faites.

La multiplicité des hypothèses qui ont été émises pour expliquer des constatations identiques semble montrer que pour faire avancer le problème, il y aurait lieu de revoir expérimentalement certaines questions et de se borner à enregistrer les faits indiscutables, en évitant pour l'instant de faire une part, si petite soit-elle, à l'interprétation.

C'est pourquoi nous nous sommes proposés d'étudier séparément l'action possible de chacun des principaux facteurs qui ont été invoqués comme générateurs d'ulcères expérimentaux. Ces facteurs sont: 1) l'action corrosive du suc gastrique acido-peptique, 2) l'action protectrice de sucs alcalins duodénaux, laquelle est éliminée par la dérivation duodénale, 3) l'action protectrice du mucus, 4) le rôle joué dans la formation de l'ulcère par les troubles métaboliques engendrés par l'opération de MANN.

L'étude de ces différents problèmes est une œuvre de longue haleine que nous ne pouvons prétendre mener à bien dans le présent travail. Nous nous sommes bornés à mettre en relief deux points importants qui permettent dans l'avenir de poursuivre notre programme et d'éclaircir certaines données déjà soupçonnées, mais insuffisamment établies. Ces deux points sont:

1) le fait que la présence du suc gastrique est indispensable pour qu'il se fasse un ulcère expérimental;
2) la possibilité d'obtenir à coup sûr des ulcères expérimentaux par une intervention qui n'entraîne aucune déchéance physique de l'animal en expérience.

Pour situer ces recherches expérimentales personnelles, nous exposerons succintement au début de cette thèse les principales modalités opératoires de dérivation duodénale qui ont été utilisées jusqu'à ce jour pour provoquer des ulcères expérimentaux et les hypothèses pathogéniques qui en ont été tirées par leurs auteurs.

Notre travail a été réalisé dans le laboratoire de Chirurgie Expérimentale de notre Maître le Professeur STOLZ qui ne nous a pas ménagé ses conseils et ses encouragements, ce dont nous lui sommes grandement reconnaissant. C'est de ce même laboratoire que sont sortis depuis 1929 tous les travaux du Professeur agrégé A.-G. WEISS, qui a bien voulu nous faire profiter de son expérience théorique et technique sur la question et qui, par ses conseils, a su nous faire éviter bien des écueils.

Nous tenons à remercier aussi nos amis les Docteurs BIEDERMANN, GERMAIN, GŒTZ, GRUNWALD, Mlle DIETZ de leur aide précieuse durant l'élaboration de la partie expérimentale de ce travail.

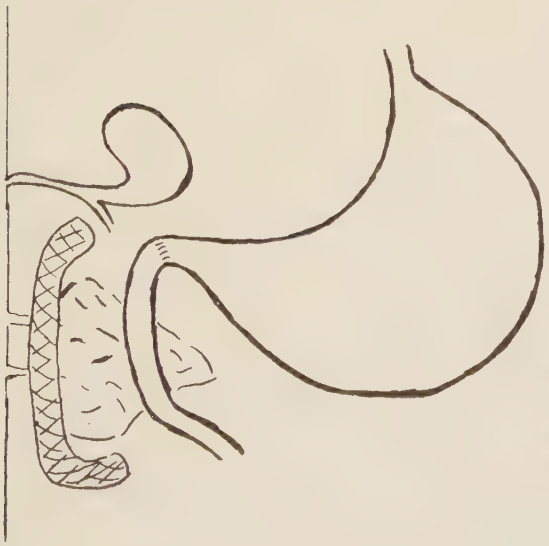
CHAPITRE I.

Différentes modalités de drainage duodénal permettant d'obtenir des ulcères expérimentaux.

Il convient d'abord de définir l'ulcère expérimental: Par ulcère expérimental, nous entendons un ulcère chronique du type Cruveilhier, anatomiquement et histologiquement comparable à l'ulcère post-opératoire, car on les observe presque toujours sur l'intestin sous-vatérien et très rarement sur l'estomac et la portion sus-vatérienne du duodénum.

Les méthodes chirurgicales les plus fidèles sont basées sur le **drainage duodénal.** On entend par «drainage duodénal» la dérivation des sucs duodéno-pancréatico-biliaires. Citons par ordre chronologique:

1) la méthode de BICKEL (1909).



Duodénectomie totale. Dérivation des canaux biliaires et pancréatiques à la peau.

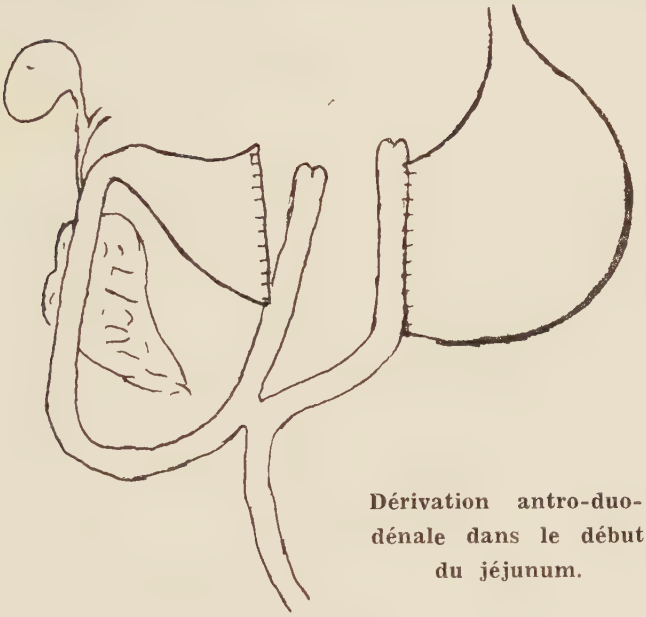
2) la méthode d'EXALTO (1911).

Dérivation duodénale dans le caecum.

3) la méthode de MANN et WILLIAMSON (1923).

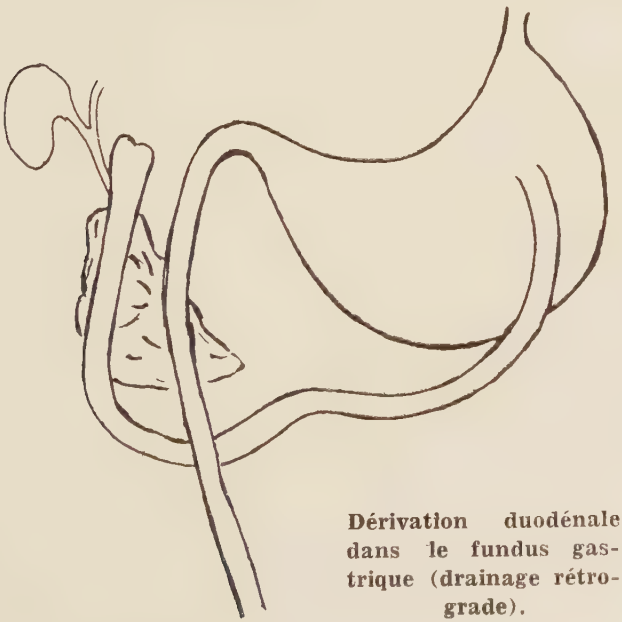
Dérivation duodénale dans la fin de l'iléon.

4) la méthode de WINKELBAUER et STARLINGER (1926).



Dérivation antro-duodénale dans le début du jéjunum.

5) la méthode de MAC-CANN (1929).



Dérivation duodénale dans le fundus gastrique (drainage rétrograde).

Les techniques que nous venons de schématiser et de nombreuses autres basées sur le même principe et sur lesquelles nous n'insisterons pas, permettent d'obtenir avec certitude l'ulcère expérimental.

CHAPITRE II.

Théories actuelles sur la pathogénie de l'ulcère expérimental par drainage duodénal.

Les théories qui tendent à expliquer la pathogénie de l'ulcère expérimental par drainage duodénal peuvent se classer en deux catégories.

Les unes admettent comme cause déterminante de l'ulcère un facteur local, les autres un facteur général.

La plupart des auteurs considèrent que l'ulcère expérimental n'est pas dû à l'entrée en jeu d'un seul et unique facteur, mais qu'il est l'aboutissant de l'action conjugée de plusieurs entre eux. D'où l'émission de nombreuses théories dites éclectiques, auxquelles nous ne nous arrêterons pas. Nous nous bornerons, pour essayer de mettre un peu de clareté dans une question aussi complexe, d'énumérer isolément les différents facteurs qui sont considérés actuellement comme étant les plus vraisemblables.

A) **L'ulcère expérimental considéré comme maladie locale.**

1) **Le facteur acido-peptique** joue certainement un rôle considérable dans la genèse de l'ulcère expérimental (nous aurons l'occasion de revenir plus explicitement sur ce point, qui constitue un des chapitres essentiels de ce travail). Surtout dans les débuts de cette période expérimentale de l'ulcère certains auteurs ont attribué au taux de l'acidité un rôle absolument primordial.

La question est de savoir si ce facteur nécessaire est en même temps suffisant pour créer la lésion ulcéreuse.

2) **Le facteur mécanique** invoqué par MANN et MAC-CANN, qui accordent une importance capitale à la projetion du bol alimentaire à travers le pylore et à

la percussion directe du chyme projeté par les contractions gastriques en un point constant de la muqueuse intestinale.

3) **Le manque de protection de la muqueuse** contre l'action des sucs acido-peptiques. Cette protection se ferait pour les uns par la bile et le suc pancréatique, pour les autres par le mucus.

a) **Rôle de la bile.**

De nombreux auteurs ayant obtenu l'ulcère expérimental par le drainage duodénal, ont attribué la lésion au manque de protection de la muqueuse intestinale contre les sucs gastriques. Normalement, cette protection serait assurée par la secrétion duodéno-pancréatico-biliaire, mais plus particulièrement par la sécrétion biliaire (le rôle protecteur du suc duodénal pur et du suc pancréatique pur est presque unanimement reconnu comme secondaire).

La bile agirait soit en neutralisant l'excès d'acidité, soit en s'étalant en une mince pellicule sur la muqueuse, empêchant ainsi l'action corrosive du suc gastrique.

A la suite de la théorie de BOLDYREFF (d'après lequel il existerait normalement un reflux de bile dans l'estomac), la plupart des auteurs pensèrent que le reflux duodénal agissait par neutralisation massive du suc gastrique et ils attribuèrent l'origine de l'ulcère à un obstacle dans le jeu normal de cette régulation.

Mais bientôt, la plupart de ces mêmes auteurs ont considéré le reflux comme un agent protecteur de la muqueuse gastro-duodénale grâce à un enduit discret de bile (enduit protecteur de Weiss).

b) **Protection par le mucus.**

Admise déjà par Claude BERNARD et SCHIFF, reconnue par presque tous les physiologistes, l'action protectrice du mucus fut particulièrmeent défendue à nouveau par LERICHE dans son rapport au congrès de chirurgie en 1931.

Comme celle de la bile, cette protection serait d'ordre physiologique ou chimique. En effet, par sa consistance gommeuse en milieu alcalin (c.-à-d. dans la zône

de prédilection des ulcères), le mucus offrirait un revêtement idéal à la muqueuse; en milieu acide, il constituerait un mince vernis facilitant le glissement des aliments. D'autre part, par sa réaction alcaline, il pourrait neutraliser l'excès d'acidité et être invoqué comme régulateur de l'acidité gastrique. Le manque ou l'altération du mucus pourrait être à la base de l'ulcère humain.

Nous aurons donc à revenir sur la question du mucus en traitant les facteurs d'ordre général.

4) **Le facteur vasculaire.**

Les troubles vasculaires locaux sont incriminés par ASCHOFF et son école dans la genèse de l'ulcère. JACOB dans sa thèse (Strasbourg 1935) adopte cette façon de voir. L'ischémie et la nécrose cellulaire, consécutives aux troubles vasculaires, permettraient l'attaque des zônes mortifiées par le suc gastrique.

Suivant JACOB, l'histamine à petites doses empêcherait, par son action vaso-dilatatrice et antispasmodique, l'apparition d'ulcères sur des chiens opérés de dérivation de MANN.

B) **L'ulcère manifestation d'un trouble d'ordre général.**

1) **La cachexie.**

Dans toutes les techniques expérimentales que nous avons résumées plus haut, les sucs duodénaux sont drainés loin du pylore (p. ex. technique de MANN et WILLIAMSON, fig. n° 3). De ce fait, la digestion subit une profonde perturbation: l'assimilation des différents aliments se fait d'une façon incomplète et il s'en suit un état de dénutrition qui est d'autant plus rapide que le drainage se fait plus près du colon.

Certains ont voulu considérer les ulcères comme le résultat de cette déchéance physique qui est à la source de troubles tissulaires complexes. C'est ainsi que Leriche les a qualifiés d'ulcères trophiques et cachectiques.

2) **Carence en histidine.**

A. WEISS et E. ARON ont montré que l'administration parentérale d'histidine empêche l'apparition de l'ulcère chez les chiens ayant subi l'opération de MANN.

Devant ces résultats ils ont pense que l'ulcère expérimental pourrait être dû à une carence de l'organisme en histidine.

3) **Troubles du métabolisme du mucus.**

DELOYERS, dans sa séduisante théorie, voit l'origine de l'ulcère dans un trouble du métabolisme du mucus. Le métabolisme du mucus serait intimement lié à celui de l'acide glycuronique qui en est un des principaux constituants. L'acide glycuronique joue un rôle capital dans la fonction antitoxique du foie de glycurono-conjugaison. Lorsque cette fonction antitoxique est spécialement sollicitée, l'acide glycuronique disponible serait particulièrement utilisé pour la glycurono-conjugaison. Il en résulterait un déficit quantitatif d'acide glycuronique, c.-à-d. un manque de matière première pour les cellules à mucus. Celles-ci ne pourraient dès lors plus fabriquer qu'un mucus quantitativement ou qualitativement insuffisant. De ce fait, le mucus ne pourrait plus assurer son rôle mentionné plus haut.

Ce rapide essai de classification des nombreuses théories pathogéniques de l'ulcère s'imposait avant d'exposer nos recherches personnelles. C'est en les passant en revue et en cherchant à les contrôler que nous avons été amenés aux expériences qui vont faire l'objet des chapitres suivants.

CHAPITRE III.

Rôle du suc gastrique acido-peptique dans la production des ulcères expérimentaux. Expériences personnelles.

Le rôle du suc acido-peptique a depuis longtemps été souligné aussi bien par les cliniciens pour l'ulcère humain, que par les expérimentateurs pour l'ulcère provoqué chez l'animal.

On sait que chez l'homme, l'ulcère gastro-duodénal s'accompagne normalement d'hyperchlorhydrie; ce fait n'a jamais été constaté chez l'animal ulcéreux après drainage duodénal. Au contraire, MAC-CANN ainsi que WEISS et GURRIARAN ont montré que l'opération de MANN, génératrice d'ulcères, ne provoque pas de variations appréciables du taux de l'acidité gastrique. On était donc en droit de se demander s'il existait vraiment une relation entre l'ulcère et l'acidité gastrique.

Pour résoudre ce problème, nous nous sommes basés sur deux faits:

1) La dérivation de MANN donne l'ulcère expérimental dans 100% des cas. Nous avons pu réunir une quarantaine d'observations de chiens opérés par M. WEISS et ses collaborateurs, suivant la technique de MANN, au laboratoire de médecine expérimentale de la clinique chirurgicale B. Personnellement, nous avons eu l'occasion d'en opérer une quinzaine pour des recherches qui ne concernent pas ce travail. Tous ces chiens ont fait des ulcères et ont succombé à leurs complications (perforation, hémorragie), **avant la fin de la sixième semaine.** De nombreux auteurs ont confirmé ces résultats.

2) La gastrectomie large provoque chez les chiens une anachlorhydrie qui se maintient pendant deux mois

au minimum comme l'ont montré DELOYERS, puis LABARRE et DELOYERS.

Partant de ces faits, nous avons combiné dans une même opération la gastrectomie et la dérivation de MANN. Nous avons donc ainsi, sur le même animal, réalisé les conditions d'apparition de l'ulcère, tout en le rendant anachlorhydrique.

Cette opération longue et choquante est grevée d'une mortalité assez importante. Sur une dizaine de chiens opérés, cinq seulement ont supporté l'opération et ont survécu le temps nécessaire pour nous permettre de tirer des conclusions valables. Voici le résumé de leurs observations:

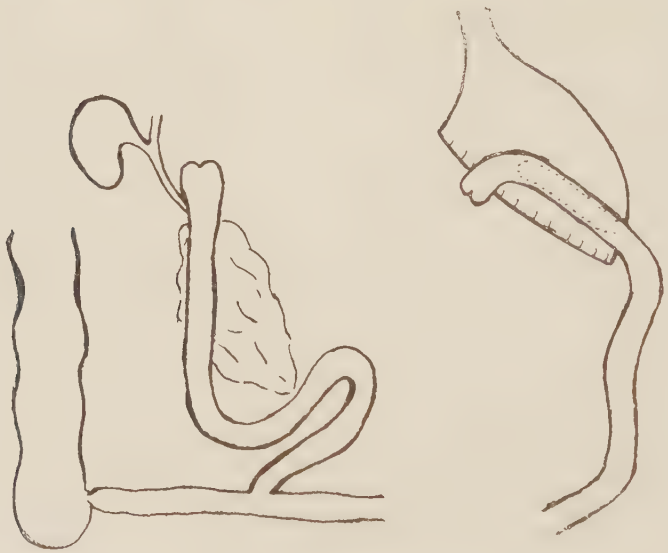


Fig. 6.

Chien N° 1. — Grand chien mâle en excellent état de nutrition.

Opération: le 16 avril 1936.

Section du pylore; enfouissement du bout proximal du duodénum; anastomose de la première anse jéjunale à la fin de l'iléon (entre 10 et 20 cm du caecum); gastro-pylorectomie large, c.-à-d. intéressant au moins les deux tiers de l'estomac. Fermeture de la tranche de section

gastrique et anastomose gastro-jéjunale latéro-latérale antérieure (voir fig. 6). On remarquera que nous n'avons pas intégralement adopté la méthode de MANN (voir fig. 3) qui abouche le duodénum même à la fin de l'iléon. Pour plus de commodités techniques nous avons anastomosé la première anse jéjunale à l'iléon, ce qui donne pratiquement les mêmes résultats. Nous avons eu l'occasion de nous en assurer à de nombreuses reprises à propos d'autres expériences.

Les suites opératoires furent bonnes. Six jours après l'opération, le chien reçut l'alimentation habituelle et en outre 20 gr. environ de glucose par jour. L'appétit était bon, surtout les trois à quatre premières semaines. Néanmoins, l'animal diminua rapidement de poids et évolua les deux premières semaines exactement comme tous les chiens qui ont subi l'opération de MANN (selles incomplètement digérées; dénutrition rapide, etc.). Toutefois les selles n'étaient jamais noires et la recherche systématique du sang occulte restait toujours négative.

Fig. N° 7

L'animal mourut cachectique le 23 juin 1936.

L'autopsie ne montra pas de traces de lésions ulcéreuses (v. photographie de la pièce, fig 7).

Chien N° 2. — Grand chien-loup mâle.

Opération: le 27 août 1936.

Même opération, mais gastro-entéro-anastomose postérieure (type Billroth II).

Contrairement au chien numéro 1, celui-ci ne montra que peu d'appétit après l'opération, ne mangea que très peu, diminua très rapidement de poids et mourut le 13 septembre.

L'autopsie ne montra pas d'ulcère.

Chien N° 3. — Chienne de taille moyenne.

Opération: le 3 septembre 1936.

Même opération que pour le chien n° 1.

Plusieurs tubages gastriques faits après des repas d'épreuve confirmèrent le manque total d'acidité libre.

Il a conservé pendant cinq semaines un appétit normal.

La recherche du sang occulte dans les selles est toujours restée négative.

Le 22 novembre, l'animal étant presque moribond, nous l'avons réopéré. Suivant la méthode de Brenkmann, nous avons ouvert, étalé et lavé l'estomac; puis, après injection d'histamine, nous l'avons coloré au ferro-cyanure de potassium qui vire au bleu en milieu acide et au brun en milieu alcalin. Nous avons ainsi pu constater qu'il ne persistait dans l'estomac qu'une petite zône élaboratrice d'acide chlorhydrique.

Ni l'estomac ni l'intestin ne présentèrent de lésions ulcéreuses (voir photographie ci-contre de la pièce, fig. 8)

Chien N° 4. — Grand berger allemand, mâle.

Opération: le 10 novembre 1936.

Même opération mais gastro-entéro-anastomose termino-latérale (Polya modifié).

Suites opératoires immédiates, bonnes.

Le 24 novembre: déhiscence importante de la paroi, suture immédiate, suivie de bonne cicatrisation.

Le 10 décembre: rhume, fièvre, mauvais état général.

Le 16 décembre: mort à la suite de broncho-pneumonie.

L'autopsie montra une muqueuse gastro-intestinale macroscopiquement intacte.

Fig. N° 8

Chien N° 5. — Chienne de grande taille, en bon état de nutrition.

Opération: le 10 décembre 1936.

Même opération que le chien N° 4.

L'animal a fortement saigné au courant de l'intervention. Le choc opératoire passé, son état général est resté mauvais; il mangea à peine, se cachectisa très rapidement et mourut le 30 décembre 1936.

On ne trouva pas trace d'ulcère à la nécropse.

Les cinq chiens, dont nous venons de résumer les observations, réalisaient, la gastrectomie mise à part, toutes les conditions requises pour faire des ulcères.

Aucun cependant n'en a présenté la moindre trace à l'autopsie.

Deux d'entre eux (les chiens N° 2 et N° 5) ont survécu respectivement 17 et 20 jours, c.-à-d. la durée juste nécessaire pour permettre l'apparition de la lésion. Le chien N° 4 est mort dans la cinquième semaine après l'opération. Sans gastrectomie il aurait, à coup sûr, présenté un ulcère en pleine évolution. Le chien N° 1 a atteint 55 jours et le chien N° 3 n'est mort que le 80e jour après l'opération, ce qui correspond sensiblement au double du temps qu'il aurait survécu sans gastrectomie.

A l'époque même, à laquelle nos expériences étaient en cours, DELOYERS de son côté a publié quatre observations analogues (Archives Internationales de Médecine Expérimentale 1936). Sur quatre chiens chez lesquels il avait complété la dérivation de MANN par une gastrectomie large, il n'a pas trouvé d'ulcère, après une survie postopératoire de 34, 25, 35 et 32 jours.

Ces résultats concordent pleinement avec les nôtres. De ces neuf observations, on peut tirer une conclusion, c'est que la présence du suc gastrique acido-peptique est une condition nécessaire pour la formation de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale.

Cette condition n'est évidemment pas suffisante puisque, à l'état normal, les chiens ne font pas d'ulcères spontanés. Il y a donc d'autres facteurs qui entrent en jeu. Comme certains auteurs ont voulu voir dans la cachexie qui résulte du drainage duodénal un élément causal important de la formation des ulcères, nous avons voulu nous rendre compte s'il était possible de réaliser cette lésion sans provoquer de dénutrition et de troubles profonds de la digestion.

CHAPITRE IV.

Justification d'une méthode permettant d'obtenir régulièrement des ulcères expérimentaux sans provoquer de dénutrition appréciable. - Résultats obtenus.

La méthode décrite par MANN et WLLIAMSON donna à l'étude de l'ulcère expérimental un essor extraordinaire.. Ceci s'explique par la constance avec laquelle cette opération simple à réaliser permettait d'obtenir des lésions typiques.

De nombreux expérimentateurs ont utilisé cette méthode pour tenter d'élucider la pathogénie de la maladie de CRUVEILHIER. Mais il faut bien le reconnaître, parmi toutes les hypothèses qui ont été émises, aucune d'elles ne satisfait entièrement l'esprit.

Le drainage duodénal générateur d'ulcères entraîne des conséquences dont nous ne sommes pas encore à même de préciser ni l'ampleur ni la variété. De plus, cette opération est susceptible d'agir par de multiples facteurs. Ce n'est pas en effet une opération simple, en ce sens qu'elle apporte à l'économie normale des modifications d'ordre très divers.

Partant de ce point de vue, on a cherché à distinguer les différents facteurs qui peuvent entrer en ligne de compte et, en changeant les modalités de l'opération de MANN, on a essayé par élimination successive de faire ressortir quelle était la cause principale de la lésion ulcéreuse expérimentale.

En s'inspirant de ces considérations, on a réalisé des dérivations isolées de la bile, du suc pancréatique et du suc duodénal. Dans un autre ordre d'idées, on a modifié le niveau de déversement dans l'iléon des sucs alcalins duodénaux. Par toutes ces méthodes, on a obtenu des ulcères. Néanmoins, aucune d'entre elles n'a

donné le pourcentage de 100% réalisé jusqu'alors par la seule opération MANN.

En fin de compte, toutes ces recherches n'ont pas permis d'apporter d'éclaircissement notable au problème de l'ulcère.

Néanmoins, deux faits expérimentaux paraissent indiscutables.

1) Pour tous les expérimentateurs, la dérivation de MANN à la fin de l'iléon provoque d'une façon constante un ou plusieurs ulcères sur l'anse anastomotique (duodénum ou jéjunum).

2) Si l'on anastomose le duodénum en un point plus haut situé sur l'iléon, le pourcentage d'ulcère est moindre. Selon DELOYERS, le pourcentage des ulcères est inversement proportionnel à la distance qui sépare l'implantation du duodénum dans l'iléon du caecum. En plaçant l'anastomose duodéno-iléale à 20 cm du caecum, cet auteur obtiendrait 80 à 100% d'ulcères; en la plaçant à 80 cm., il n'en obtiendrait plus que 50%. (1)

Comment interprêter ces résultats? Deux possibilités se présentent à première vue:

1) Le drainage duodénal dans l'iléon terminal entraîne une **dénutrition** d'autant plus rapide que l'abouchement du duodénum est fait plus bas sur l'iléon. Dénutrition et ulcères marchant de pair, on s'explique que certains auteurs aient voulu voir dans ce fait une relation de cause à effet. La cachexie a donc pu être considérée comme un élément primordial dans la genèse de l'ulcère expérimental.

---

(1) Cette notion est d'ailleurs discutée: en effet, GALLACHER et PALMER admettent que le niveau d'implantation du duodénum dans l'iléon ne change en rien la fréquence d'apparition des lésions. Qu'ils aient implanté le duodénum dans une anse haute ou seulement à 50 cm du caecum, ils auraient toujours obtenu le même pourcentage de 77,3%. DELOYERS leur objecte à juste titre que c'est surtout au-dessous de 50 cm du caecum que la fréquence de l'ulcère varie avec la longueur de l'iléon restant.

2) Le drainage duodénal dérivant les sucs alcalins loin du pylore, l'estomac déverse le chyme acido-peptique sur une **muqueuse intestinale non protégée.** Cette muqueuse étant exposée à l'action corrosive du suc gastrique, l'ulcère résulterait, suivant l'opinion de beaucoup d'auteurs, de l'action directe du chyme acido-peptique sur une muqueuse dépourvue de certains éléments de défense. Cette théorie de l'ulcère par manque de protection de la muqueuse est tout aussi vraisemblable que la première. Elle a pourtant un point faible: pourquoi dans certains cas de dérivation, l'ulcère n'apparaît-il pas? Pour expliquer ce fait on pourrait faire intervenir la notion de l'antipéristaltisme intestinal. Dans certaines conditions, que nous ne pouvons d'ailleurs pas préciser, on peut imaginer que des ondes antipéristaltiques puissent ramener la bile particulièrement abondante et fluide jusqu'au contact de l'anastomose gastrique, où elle serait à même d'exercer son rôle de protection. Si l'abouchement du duodénum se trouve sur une anse haute (anastomose en Y p. ex.), il va de soi que ce reflux hypothétique peut se faire plus facilement que si la bile se déverse dans une anse située loin du pylore. Si l'on admet cette interprétation, ces considérations peuvent expliquer la fréquence plus grande des ulcères expérimentaux dans les cas d'abouchement du duodénum au niveau de l'iléon terminal.

Le problème qui se pose est donc de savoir si l'ulcère que nous obtenons par la dérivation de MANN résulte d'un facteur général (cachexie p. ex.) ou d'un facteur local (manque de protection de la muqueuse intestinale par la bile, p. ex.).

Par les méthodes de drainage duodénal généralement employées il est impossible de dissocier ces deux facteurs: si nous drainons les sucs duodéno-pancréatico-biliaires suffisamment loin du pylore pour pouvoir exclure à coup sûr la possibilité du reflux biliaire, nous provoquons chez l'animal une dénurition intense. Celle-ci retentira sur le métabolisme général et nous tournerons dans un cercle vicieux.

Nous avons ainsi été amenés à chercher si, par d'autres méthodes de recherche, il n'était pas possible d'éliminer l'un des deux facteurs.

Le problème consistait en somme à mettre au point une méthode permettant d'exposer au contact du suc gastrique normal une anse intestinale dépourvue des sucs qui assurent sa protection tout en maintenant l'animal en expérience dans des conditions digestives suffisantes pour empêcher toute perte de poids et toute déchéance organique.

Nous avons pensé pouvoir réaliser ces conditions en interposant entre le pylore et la région vatérienne du duodénum une anse intestinale grêle suffisamment longue pour éliminer toute possibilité de reflux alcalin des sucs duodénaux vers l'estomac. Dans notre première série d'expériences nous avons même cherché à éliminer ce reflux d'une façon plus certaine en interposant un segment intestinal pourvu d'une valvule naturelle à sens unique, en l'espèce la valvule de BAUHIN. C'est ainsi que nous avons été amenés à interposer le segment iléo-caecal en assurant la continuité du tube digestif par une suture termino-terminale gastro-iléale suivie d'une deuxième suture identique caeco-duodénale. Le schéma ci-contre, mieux que toute description, donnera une idée du dispositif que nous avons mis en œuvre.

Notre programme de recherches a comporté les expériences suivantes:

1) 10 interpositions du segment iléo-caecal,
2) 2 interpositions d'iléon terminal,
3) 1 interposition de jéjunum,
4) 4 interpositions du duodénum.

Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Sur dix chiens qui ont subi cette intervention, sept ont survécu aux suites opératoires. Nous donnons ci-dessous le plan opératoire qui a été observé par nous et le résumé des observations.

Le but de l'opération est d'intercaler entre le pylore et la première portion du duodénum un segment intes-

Fig. N° 9

tinal comprenant l'iléon terminal et la première partie du colon. Ce segment contient, par conséquent, la valvule de BAUHIN (Fig. 9). L'expérience nous a prouvé que pour ne pas avoir de complications post-opératoires (en particulier des occlusions), il y avait intérêt à procéder dans l'ordre suivant:

1° Section du pylore; 2° section du colon à 5 ou 6 cm en aval de la valvule de BAUHIN; 3° anastomose

bout à bout en deux plans du duodénum et du bout afférent du colon ascendant; 4° section de l'iléon-terminal à 5 ou 6 cm en amont de la valvule; 5° anastomose termino-terminale en deux plans du bout afférent de l'iléon au bout efférent du colon; 6° anastomose bout à bout du pylore et du segment efférent de l'iléon. Les deux premières anastomoses comprennent un surjet total, puis un surjet séro-séreux; dans la dernière, le premier plan comporte une suture unissant la muqueuse gastrique à la totalité de la tranche de section iléale, puis une deuxième suture intéressant la séro-musculaire gastrique et la séreuse iléale.

Observations.

Chien N° I. V. I. — Taille moyenne, 14 kg.

Opération: le 12 juin 1936. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires excellentes. Alimentation liquide les huit premiers jours après l'opération, puis alimentation normale. Pendant les quinze premiers jours, les selles présentent une coloration jaune normale.

12 juillet: l'état général du chien est excellent. L'appétit est bon. De temps en temps, les selles sont liquides et noires.

15 août: léger amaigrissement, mais très bon état général. Présence de sang occulte dans les selles.

Pendant trois mois, le chien maigrit insensiblement, mais la vitalité, l'appétit, l'état général de l'animal restent à peu près stationnaires.

22 novembre: tubage gastrique après repas cholagogue (deux cuillerées d'huile d'olive). La recherche de la bile dans le suc gastrique par la réaction de GMELIN reste négative.

1er décembre: un transit gastro-intestinal ne montre pas de niche à la scopie. Mais cet examen fait dans de mauvaises conditions sur un chien qui s'agitait incessamment n'a pu nous donner qu'un seul renseignement valable, à savoir que l'évacuation gastrique se fait correctement à travers le segment interposé.

21 décembre: le chien ne pèse plus qe 10 kg 1/2; il a donc perdu 3 kg 1/2 en six mois; il paraît fortement anémique et présente un mauvais état général.

On décide une réintervention pour se rendre compte de l'état des viscères.

21 décembre: réintervention: au niveau de l'anastomose gastro-iléale, on palpe un énorme ulcère entouré de nombreuses adhérences. Le caecum et l'iléon terminal sont très étroitement accolés et forment un bloc compact. On résèque le segment interposé et on pratique une gastro-duodénostomie.

26 décembre: le chien meurt des suites opératoires. L'examen de la pièce réséquée montre un cratère ulcéré large comme une pièce de vingt francs. Les tissus sont tellement déformés par la lésion qu'il est impossible de préciser si elle est exclusivement iléale ou si elle a également envahi les parois du caecum. De toute façon, il s'agit d'un ulcère anastomotique ayant tous les caractères de l'ulcus calleux. La muqueuse environnante présente un aspect macroscopique normal.

Chien N° I. V. 2. — Chien loup, 17 kg.

Opération: le 18 janvier 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Cette fois-ci, l'anse iléale a été sectionnée à 10 cm environ du caecum.

Suites opératoires bonnes.

25 février: pour la première fois, le chien a des selles franchement noires.

15 mars: radiographie après repas baryté. L'estomac se contracte normalement. Le contenu gastrique passe lentement dans le caecum par un canal qui semble très étroit.

Il se produit à ce niveau un léger temps d'arrêt, puis, aussitôt après, on retrouve la bouillie dans le grêle. Pas de signes radiologiques nets en faveur d'un ulcère.

17 mars: Réintervention. Le chien pèse toujours 17 kg. Il existe quelques adhérences entre l'anse iléale et le colon interposés. On les dégage facilement et sur

l'anse iléale on palpe très nettement un ulcère. On pratique alors une résection du segment iléal interposé en ayant soin de faire porter la tranche de section supérieure nettement en amont de l'anastomose gastro-iléale. Puis on rétablit la continuité par une gastro-duodénostomie termino-latérale sous-vatérienne.

L'examen de la pièce (voir photographie fig. 10) montre l'existence d'un grand ulcère assez profond de forme ovalaire et de deux ulcérations plus superficielles.

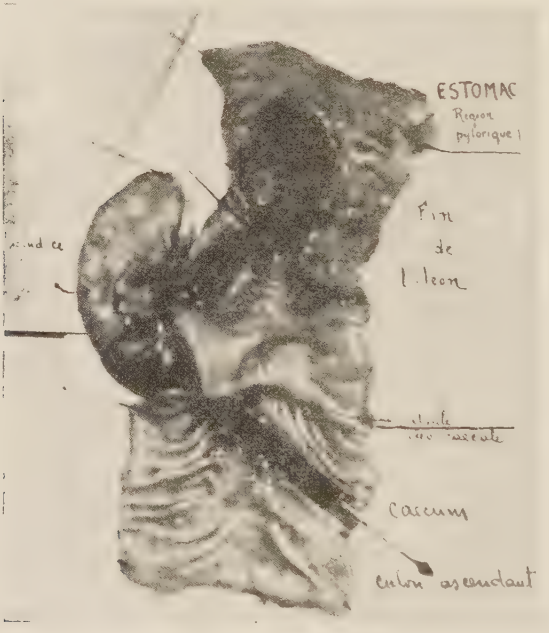


Fig. N° 10

Toutes ces lésions sont situées sur l'iléon nettement en amont de la valvule de BAUHIN. La muqueuse caecale est indemne. Les ulcères présentent l'aspect d'un processus aigu et récent. Leur fond est rouge vif congestionné et n'a pas le caractère torpide de l'ulcère chronique constaté sur le chien précédent.

Cette observation présente à nos yeux un intérêt spécial en ce sens que nous avons réussi à provoquer chez un animal un ulcère typique sans que cette mala-

die s'accompagne de dénutrition et de troubles de l'état général.

Par une deuxième intervention nous avons supprimé les conditiosn artificielles génératrices de l'ulcère, et l'animal a guéri d'une façon définitive.

Chien N° I. V. 3. Grand chien pesant 20 kg 1/2.

Opération: le 8 avril 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires bonnes. Selles jaunes normales.

30 avril: selles sans particularité.

23 mai: la recherche du sang occulte dans les selles est positive. Pas de mélaena.

28 mai: réintervention, poids 20 kg.

Laparotomie exploratrice. On palpe au niveau de l'anastomose gastro-iléale un gros ulcère taillé à pic, dans le cratère duquel on pourrait loger une grosse noisette. Après cette simple exploration on ferme la paroi.

Chien N° I. V. 4. Grand chien-loup, 16 kg.

Opération: le 14 avril 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires bonnes.

24 avril: L'animal commence à fléchir sur ses pattes postérieures; ne mange plus.

30 avril: Paralysie complète du train postérieur, fièvre, mauvais état général.

5 mai: Le chien est très maigre, il recommence à manger et à se lever.

15 mai: Complètement guéri de sa paralysie, il mange et augmente de poids.

20 mai: Mélaena abondant.

26 mai: Selles foncées, mais pas franchement noires.

27 mai: En le voyant le matin, on le trouve complètement changé: très mauvais aspect, respiration superficielle, il ne se lève pas, il souffre.

Réintervention immédiate: on trouve un gros ulcère perforé avec une quantité importante de liquide

dans le péritoine. L'orifice de perforation, rond, à bords nets, d'1,3 cm. de diamètre environ, creusé dans du tissu calleux, infiltré, offre l'aspect qu'on rencontre fréquemment dans les ulcères perforés chez l'homme. Cet ulcère est situé sur l'anse iléale interposée au voisinage direct de l'anastomose avec l'estomac. On résèque l'anse qui porte l'ulcère et on fait une nouvelle anastomose entre l'estomac et ce qui reste d'iléon interposé.

30 mai: Le chien meurt d'une embolie.

Chien N° I. V. 5. Chien jaune, 18 kg.

Opération: le 27 avril 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires bonnes.

29 mai: Selles toujours jaunes, recherche du sang occulte dans les selles: positive.

10 juin: Le chien pèse 18 kg 300.

Réintervention: laparotomie exploratrice. L'estomac est bien mobile. L'anastomose gastrique est recouverte d'épiploon sur tout son pourtour. Pas d'adhérences entre les anses intestinales. On palpe un peu en aval de l'anastomose gastro-iléale un ulcus cratériforme, calleux, large comme une pièce de dix francs. Le cratère semble profond d'un centimètre au moins. On le laisse en place et on referme la paroi.

Chien N° J. V. 6. Ratier gris, 19 kg.

Opération: le 11 mai 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum. L'anse iléale est courte comme était celle du chien I. V. 1.

29 mai: Selles jaunes; sang occulte positif.

30 mai: Mélaena.

2 juin: Quantité abondante de selles noires, marc de café, partiellement liquides.

Réintervention le 4 juin: Laparotomie exploratrice: au niveau de la région pylorique on trouve un gros bloc d'adhérences unissant étroitement une anse intestinale

et de l'épiploon à l'anastomose gastro-iléale. En dissociant ces différents éléments on ouvre le fond d'un ulcère, ce qui nous oblige à réséquer l'anse iléale interposée. Anastomose gastro-caecale. A l'examen de la pièce, on constate qu'il s'agit d'un ulcère ayant les dimensions d'une pièce de cinq centimes, taillé à pic dans la muqueuse et situé à proximité immédiate du pylore. Le fond de l'ulcère est congestionné, la muqueuse environnante paraît intacte. Quelques semaines après cette exploration l'animal meurt à la suite d'une occlusion intestinale par bride.

Chien N° I. V. 7. Petit chien-loup, 13 kg.

Opération: le 21 juillet 1937. Interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires bonnes.

11 août: Tubage gastrique après repas d'épreuve. Le suc gastrique renferme du sang occulte.

16 août: Mélaena.

Réintervention le 18 août: Une laparotomie exploratrice nous permet de constater la présence d'un ulcère de la taille d'une petite noix. On laisse tout en place. Fermeture de la paroi. Dans la suite ce chien présente du mélaena d'une façon régulière; de temps en temps il présente des selles diarrhéiques renfermant à 2 ou 3 reprises du sang rouge noirâtre, presque pur.

1er septembre: Anémie évidente: langue et gencives blanches, exsangues.

8 septembre: Poids 10 kg, état de faiblesse prononcé.

2e réintervention le 9 septembre: On palpe sur l'anse iléale un énorme ulcus deux fois plus gros qu'il ne l'était lors de la première laparotomie exploratrice (18 août). L'anse iléale (qui porte l'ulcère) et l'appendice, unis par l'épiploon forment un bloc inextricable qu'on résèque dans sa totalité (voir photographie de la pièce fig. Nr 11). La section du côté gastrique intéresse une petite portion de la région pylorique; du côté distal on sectionne l'iléon à 1/2 cm du caecum. L'appendice, fortement

adhérent à **l'anse iléale est sectionné** à cette même distance de son insertion sur le caecum. On fait une nouvelle anastomose gastro-caecale termino-terminale. Le chien meurt d'occlusion quelques jours après. En examinant la pièce on constate l'existence d'un ulcère ayant 3 cm. sur 4 cm. de diamètre.. Ses bords sont taillés à pic, le fond est dur, scléreux, légèrement infiltré. Dans le cratère l'extrémité de l'appendice fait saillie; sa pointe a disparu comme si elle avait été coupée d'un coup de rasoir. La lumière de l'appendice communique avec l'anse iléale par l'intermédiaire de l'ulcère. La muqueuse environnante est intacte.

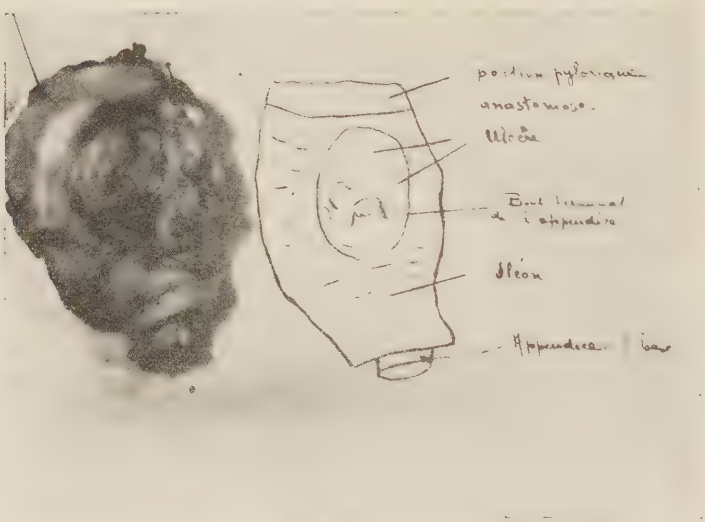


Fig. N° 11

En résumé, tous les animaux opérés, c'est-à-dire sept chiens sur sept, ont présenté des ulcères iléaux typiques, qui se sont manifestés par du mélaena entre la troisième et la cinquième semaine après l'opération. La constance et la régularité avec laquelle se fait l'apparition de l'ulcère par la méthode que nous venons d'exposer, nous permet de la comparer avec la méthode de MANN.

Comparaison de la méthode de MANN avec la méthode d'interposition du segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum.

Ces deux méthodes ont un caractère essentiel qui leur est commun, c'est de provoquer dans des délais analogues le même pourcentage d'ulcères expérimentaux (100%).

Il importe de remarquer que les chiens dont nous venons de relater les observations ont vécu exactement dans les mêmes conditions que ceux à qui, dans nos expériences antérieures, nous avions fait l'opération de MANN. Nous insistons sur ces conditions de vie et d'alimentation parce que différents auteurs ont attiré l'attention sur le fait que les ulcères expérimentaux apparaissent beaucoup moins fréquemment si l'on veille à l'hygiène alimentaire des animaux en expérience (LERICHE, BRENCKMANN et WHITE, FONTAINE). E. BERG et JOBLING donnent les chiffres suivants: 100% d'ulcères (après dérivation de MANN) quand on ne prend pas de soins particuliers des animaux; 30% seulement quand on leur offre une nourriture très soignée.

Bien que ces affirmations ne nous paraissent pas dénuées de toute critique, nous avons tenu à surveiller spécialement l'hygiène de deux chiens du dernier groupe. Les chiens I. V. 5 et I. V. 7 ont été tenus très propres; ils ont pu courir en liberté tous les jours pendant deux heures au moins. Nourris très régulièrement, ils ont reçu la même alimentation que les malades de la clinique et en plus 125 gr. de viande hachée fraîche par jour. Cela ne les a pas empêchés de présenter les lésions ulcéreuses habituelles au bout du même laps de temps après l'opération.

Nous nous garderons de conclure en nous basant uniquement sur l'observation de ces deux chiens. Toutefois nous nous croyons autorisés à affirmer que la méthode d'interposition iléo-caecale donne 100% d'ulcères dans des conditions normales d'alimentation.

Nous avons vu que ces deux méthodes sont comparables par la constance et la rapidité d'apparition de l'ulcère. Là où elles se distinguent l'une de l'autre, c'est par le caractère morphologique des lésions qu'elles provoquent et par le retentissement de l'opération sur l'état général de l'animal.

1) **Caractères morphologiques des lésions.** — L'aspect macroscopique de l'ulcère obtenu par interposition iléo-caecale se différencie nettement de celui qu'on obtient par l'opération de MANN. Le premier est plus étendu et de forme généralement ovalaire. Nous avons obtenu des ulcères énormes ayant 4 à 5 cm. de diamètre sur plus d'un cm. de profondeur. En palpant, après ouverture de la paroi, l'anse anastomotique on perçoit un gros placard induré. A travers l'anse intestinale on reconnaît le cratère aux contours durs, résistants, cartonnés. Extérieurement l'ulcère est généralement recouvert d'épiploon ou d'adhérences qui le fixent plus ou moins fortement aux éléments voisins (foie, intestin, paroi abdominale p. ex.). Il offre l'image typique du vieil ulcère calleux de l'homme, en plus grand.

Histologiquement il est exactement identique à l'ulcère humain.

L'ulcère obtenu par la méthode de MANN est plus arrondi et il perfore presque toujours au bout de six semaines.

2) **Par son influence sur l'état général** cet ulcère n'est nullement comparable à celui qu'on obtient par le drainage de MANN. Il apparaît en effet sans porter la moindre atteinte à l'état de nutrition de l'animal et ce dernier continue à vivre pendant un laps de temps beaucoup plus prolongé.

Le chien I. V. 2 avait 17 kg lors de la première opération; un mois plus tard, alors qu'il avait des lésions manifestes, il avait encore le même poids. Le chien I. V. 5 avait même augmenté de 300 gr., lorsque six semaines après l'opération initiale nous lui avons trouvé un énorme ulcère anastomotique.

Dans l'ensemble l'état général de nos chiens n'a pas été touché avant les manifestations de l'ulcère. L'animal I. V. 4 excepté (paraplégie transitoire), tous étaient parfaitement bien portants au moment de l'apparition des lésions. Leur digestion semblait complète; certains présentaient peut-être une légère tendance à la diarrhée, mais des examens répétés de selles ne nous ont jamais rien révélé d'anormal (en dehors de la présence de sang occulte, bien entendu). Pour ces raisons nous croyons que, dans nos expériences, l'idée d'une carence alimentaire (spécifique ou autre) est à éliminer; il suffit de jeter un coup d'œil sur la fig. N° 9 pour se convaincre que le tractus digestif de ces animaux est capable d'assurer la digestion dans des conditions quasi normales. Ce n'est qu'à partir du moment où l'ulcère se complique d'hémorragies fréquentes et profuses, que l'état général commence à décliner. En même temps apparaît une anémie de plus en plus évidente. Peu à peu la langue, les gencives surtout deviennent livides, exsangues; le sang devient clair aqueux et l'animal meurt saigné à blanc.

3) **Les animaux sur lesquels on a pratiqué une interposition** iléo-caecale survivent bien plus longtemps que ceux à qui l'on a appliqué le dispositif de MANN. Ceux-ci, en effet, meurent généralement au cours de la sixième semaine d'une perforation. Au contraire, parmi les chiens que nous avons opérés d'interposition, nous n'avons relevé qu'une seule perforation. Les six autres ont conservé un état général excellent qui a permis d'utiliser cinq d'entre eux pour d'autres expériences. Le seul qui ait été observé jusqu'à sa période agonique avait franchi le délai considérable de six mois après l'intervention.

En résumé, l'ulcère obtenu par interposition d'un segment iléo-caecal entre le pylore et le duodénum évolue lentement et perfore rarement en péritoine libre.

Cette méthode réalise donc des conditions très favorables à l'expérimentation et nous nous sommes demandés si nous étions en droit de l'adopter pour nos recherches ultérieures sur l'ulcère expérimental.

Critique de l'interposition du segment iléo-caecal en tant que méthode destinée à provoquer l'ulcère expérimental.

Cette méthode, techniquement facile, présente, comme nous venons de le voir, de grands avantages sur la méthode de MANN. Par contre, elle prête, de prime abord, à une critique sérieuse: c'est de donner des ulcères iléaux et non plus des ulcères duodénaux ou jéjunaux comme toutes les autres méthodes basées sur le drainage duodénal.

Il s'agit donc de savoir si l'ulcère iléal est, du point de vue expérimental, assimilable à l'ulcère jéjunal ou duodénal.

Au point de vue **histologique** on peut répondre par l'affirmative: l'iléon présente sensiblement la même structure que le jéjunum ou le duodénum sous-vatérien. La distinction entre l'iléon et le reste de l'intestin situé en aval de l'ampoule de VATER est assez arbitraire. Elle ne repose que sur la présence des plaques de PEYER et il paraît peu vraisemblable que celles-ci puissent jouer un rôle dans l'apparition de l'ulcère. On constate tout au plus que les villosités de l'iléon sont un peu plus petites que celles du début du jéjunum.

Au point de vue **physiologique** on ne connaît pas de grande différence entre ces deux parties de l'intestin grêle; on admet que le duodénum et le début du jéjunum produisent de la sécrétine, tandis que l'iléon n'en produit pas. C'est là une différence fonctionnelle.

Par ailleurs **la nature nous offre des exemples fréquents** d'ulcères iléaux apparaissant à la base d'un diverticule de MECKEL. ASCHNER et KARELITZ (4), LINDAU et WULFF ont rassemblé dans la littérature un grand nombre de cas d'ulcères iléaux situés à l'entrée d'un diverticule de MECKEL. Dans tous ces cas on a signalé la présence, dans le diverticule, de muqueuse de type gastrique et dans certains cas on a pu prouver que cette muqueuse secrétait du suc acido-peptique.

Presque tous les auteurs sont d'accord pour faire un rapprochement étroit entre l'ulcère iléal d'origine MECKELIENNE d'une part et, d'autre part, l'ulcère gastro-duodénal et à plus forte raison l'ulcère anastomotique.

En outre il existe **des expériences probantes** qui permettent de se rendre compte que l'iléon se comporte vis-à-vis des sucs gastriques de la même façon que le jéjunum ou le duodénum.

En 1924 DRAGSTEDT et VAUGHEN (41) ont étudié l'action du suc gastrique normal sur différents organes. Ils ont ainsi été amenés à implanter dans l'estomac, au contact direct des sucs, soit du duodénum, soit du jéjunum, soit de l'iléon; ce dernier, au même titre que les autres segments intestinaux, ne fut jamais attaqué par le suc gastrique.

Dans une autre série d'expériences DRAGSTEDT (en 1935) (N° 45) a étudié l'action sur l'intestin grêle du suc gastrique acido-peptique pur. Dans ce but il a isolé de l'estomac une poche de PAVLOW, à laquelle il a anastomosé soit un segment d'iléon terminal, soit un segment de jéjunum. Sur l'iléon il a obtenu 6 fois sur 6 un ulcère (100%), sur le jéjunum 11 fois sur 13 (85%). Ces ulcères, qu'ils fussent iléaux ou jéjunaux, étaient anatomiquement analogues.

Pour nous convaincre entièrement de l'identité de l'ulcère iléal avec l'ulcère jéjunal, nous avons entrepris une **dernière série d'expériences** basées sur le même principe de l'interposition d'un segment intestinal entre le pylore et le duodénum.

Résultats comparatifs de l'interposition d'un segment d'iléon, de jéjunum et de duodénum entre le pylore et le duodénum.

A l'autopsie des nombreux chiens auxquels nous avons eu l'occasion de faire des dérivations de MANN, nous n'avons jamais trouvé de bile dans les segments d'intestin situés en amont de l'anse qui recevait les sucs dérivés. Au contraire, la muqueuse intestinale présentait toujours une coloration jaune en aval du point où se déversaient les sucs duodéno-pancréatico-biliaires.

Fig. N° 12

La possibilité du reflux biliaire par antipéristaltisme intestinal nous semblait donc bien hypothétique.

Pour cette raison nous nous sommes demandés s'il était bien nécessaire de faire appel à la valvule de BAUHIN pour empêcher la bile de refluer vers l'estomac.

La simple interposition d'une anse iléale entre le pylore et le duodénum ne nous donnerait-elle pas les mêmes résultats. Cette opération fut faite sur deux chiens (v. fig. N° 12).

Voici leurs observations:

Chien I. G. 1. Petit chien blanc et noir.

Opération: le 22 avril 1937. Interposition d'un segment **d'iléon** entre le pylore et le duodénum.

A l'ouverture du péritoine on tombe sur de nombreuses adhérences intestinales. Il s'agit en effet d'un chien qui avait déjà servi pour une biopsie de la paroi gastrique. On libère ces adhérences.

On commence par séparer un segment iléal de 20 cm. environ du reste de l'iléon: c.-à-d. section de l'iléon à 10 cm. du caecum, puis à 20 cm. environ plus haut. Anastomose termino-terminale des deux bouts flottants.

Puis on interpose l'anse isolée entre le pylore et le duodénum: c.-à-d. section du pylore; anastomose termino-terminale en deux plans du bout distal de l'anse isolée au duodénum; puis anastomose termino-terminale du bout supérieur de cette anse avec la tranche de section gastrique.

Cette dernière anastomose est faite en deux plans de la façon suivante: 1er plan: muqueuse gastrique avec paroi intestinale totale; 2^{e} plan: séro-musculeuse gastrique avec séreuse intestinale.

Pour terminer, on péritonise cette anastomose avec de l'épiploon.

Suites opératoires bonnes.

15 mai 1937: Mélaena.

20 mai 1937: Cachexie, manque d'appétit.

31 mai 1937: L'animal meurt cachectique.

L'autopsie montre de fortes adhérences entre les intestins et un ulcère situé sur l'iléon tout près de l'anastomose avec l'estomac, ayant perforé dans le colon, ce qui explique la cachexie rapide de l'animal.

Chien I. G. 2. Chien roux, 16 kg.

Opération: le 18 juin 1937, même opération. Interposition d'un segment d'iléon entre le pylore et le duodénum.

Suites opératoires excellentes.

25 juillet: Le chien a maigri considérablement. Poids 11 kg 300, sang occulte dans les selles. Selles noires.

Réintervention: le 29 juillet.

On constate un gros bloc d'adhérences au niveau de l'anse iléale interposée. On y palpe un gros ulcère au voisinage de l'anastomose gastrique. On résèque l'anse interposée avec l'ulcère. Nouvelle anastomose gastro-duodénale.

L'examen de la pièce nous montre un ulcère profond entièrement comparable aux ulcères obtenus par l'interposition iléo-caecale.

Ces deux chiens montrent que l'interposition d'un segment iléal entre le pylore et le duodénum peut suffire pour provoquer un ulcère anastomotique iléal.

Or nous voulions savoir si l'ulcère iléal est comparable aux ulcères duodéno-jéjunaux. L'expérimentation pourra nous le montrer: l'interposition d'un segment jéjunal ou duodéno-jéjunal entre le pylore et le duodénum mettra le chien dans les mêmes conditions que les chiens I. G. 1 et I. G. 2, avec la différence, bien entendu, que le contenu gastrique se déversera non plus sur une muqueuse iléale, mais sur une muqueuse jéjunale ou duodénale.

Si cette méthode nous permet d'obtenir des ulcères nous serons autorisés à mettre l'ulcère iléal sur le même plan que les ulcères expérimentaux duodéno-jéjunaux.

Sur cinq chiens qui ont subi cette opération quatre ont survécu.

Chien I. G. 3. Chien blanc et roux, 15 kg.

Opération: le 21 juillet 1937. Interposition d'un segment de jéjunum entre le pylore et le duodénum.

On emploie la même technique que sur les chiens précédents, avec la différence qu'on interpose un segment de 20 cm. environ de la première portion du jéjunum.

Suites opératoires assez difficiles. Pendant 15 jours

l'animal ne mange presque pas; il diminue de poids très rapidement.

Du 1er au 7 septembre il présente tantôt des selles jaunes, tantôt des selles noires; on y trouve régulièrement du sang occulte.

Réintervention: le 8 septembre.

Laparotomie exploratrice.

L'anse interposée est complètement libre d'adhérences. Au niveau de l'anastomose on palpe un ulcère des dimensions d'une pièce de 5 cts. Dans son cratère on logerait facilement une petite noisette. En dehors l'ulcère est tapissé d'épiploon. Après avoir fait ces constatations on referme la paroi.

Vers le **début** du mois **d'octobre** ce chien présente une maladie cutanée; il perd les poils, il maigrit rapidement.

7 octobre 1937: Il meurt de péritonite généralisée après perforation de son ulcère.

L'examen de la pièce montre qu'il s'agit d'un ulcère situé sur l'anse jéjunale interposée à 1/2 cm. de l'anastomose gastro-jéjunale, offrant exactement le même aspect que les ulcères qu'on obtient par l'opération de MANN.

Chien I. G. 4. Petit chien jaune, mâle 11 kg 500.

Opération: le 26 juillet 1937. Interposition d'un segment duodéno-jéjunal entre le pylore et le duodénum.

On commence par sectionner le ligament de TREITZ pour mobiliser l'angle duodéno-jéjunal. Puis on sectionne le duodénum le plus haut possible, mais au-dessous du dernier canal pancréatique; le jéjunum est sectionné à 10 ou 15 cm. en aval de l'angle de TREITZ.

L'interposition est faite de la même façon que chez les 3 chiens précédents.

Suites opératoires: bonnes. L'appétit reste assez bon, le chien maigrit.

20 août: Selles jaunes normales, mais renfermant du sang occulte. Poids: 9 kg.

Réintervention: le 8 septembre.

L'anse interposée est libre et en excellent état; au

niveau de l'anastomose on palpe un ulcère de la taille d'une pièce de 5 cts. On laisse tout en place et l'on referme la paroi.

Dans la suite l'animal présente des selles alternativement mélaniques et des selles jaunes normales. Le poids se maintient.

Nouvelle intervention: le 17 octobre.

On résèque la portion duodénale qui contient l'ulcère. L'examen de la pièce montre un petit ulcère anastomotique de forme ovalaire situé sur le duodénum a 1/4 cm. de l'anastomose.

Chien I. G. 5. Ratier gris, 13 kg.

Opération en deux temps. Interposition d'un segment duodéno-jéjunal entre le pylore et le duodénum.

1er temps: le 24 juillet 1937. Libération de l'angle de TREITZ, anastomose duodéno-jéjunale.

2e temps: le 3 août 1937. Préparation d'un segment duodéno-jéjunal et interposition de celui-ci entre le pylore et la première portion du duodénum.

Cette deuxième opération fut assez choquante. Pendant une semaine le chien présente un mauvais état général.

10 août: Il se remet à manger. Les selles sont normales.

30 août: Selles jaunes contenant du sang occulte.

15 septembre: Réintervention: Laparotomie médiane.

Il existe de nombreuses adhérences entre les anses intestinales. Au niveau de l'anastomose gastro-duodénale on palpe un petit placard induré qui nous paraît être le fond d'un petit ulcère. Mais comme on ne sent pas de cratère typique, on résèque le segment contenant l'ulcère sur une longueur de 4 cm., et on pratique une nouvelle anastomose entre la portion terminale de l'estomac et la portion duodénale interposée. Sur la pièce réséquée on constate un petit ulcère à 1 cm. en aval de l'anostomose. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un ulcère chronique typique.

Après l'opération l'animal continue à avoir des selles noires. Il vomit de temps en temps.

17 octobre: L'aspect de l'animal a brusquement changé. Il est très choqué et donne l'impression de souffrir. On le sacrifie, et on constate un estomac très dilaté hypertrophique. A 1 cm. en aval de l'anastomose on trouve deux ulcères typiques, dont l'un est perforé et bouché par un caillot sanguin.

Chien I. G. 6. Ratier gris, 12 kg.

Opération: le 13 août 1937. Interposition d'un segment duodéno-jéjunal entre le pylore et le duodénum. Suites opératoires bonnes.

15 sept.: Réintervention: L'anse interposée est libre de toute adhérence. On ne palpe aucune induration au voisinage de l'anastomose gastrique. On sectionne longitudinalement le pylore et la partie du duodénum qui lui fait suite. On étale la muqueuse, mais on ne trouve aucune trace d'ulcère, ni même une érosion superficielle. On referme la brèche ainsi faite au niveau de l'anastomose; la suture est faite en deux plans, ce qui rétrécit notablement la lumière du pylore et de l'anse sous-jacente. Fermeture de la paroi.

Cette deuxième intervention est bien supportée. Le chien vomit les trois premiers jours une partie de ce qu'il boit; au bout de cinq jours il ne vomit plus; on le remet au régime habituel.

9 octobre: Selles noires contenant de fortes quantités de sang digéré.

15 octobre: Mélaena fréquent; amaigrissement.

2 novembre: Réintervention; poids: 10 kg.

L'estomac est de volume normal. Sur l'anse anastomotique on palpe un ulcère typique. On pratique la résection du segment duodéno-jéjunal interposé, et on fait une nouvelle anastomose entre l'estomac et la première portion du duodénum.

A l'examen de la pièce réséquée on trouve un ulcère situé à 1/2 cm. en aval de l'anastomose. Il s'agit

d'un ulcère rond, image typique des ulcères qu'on obtient par l'opération de MANN.

Il résulte de l'observation de ces six derniers chiens que l'interposition d'un segment d'intestin grêle entre le pylore et le duodénum suffit pour provoquer l'apparition d'un ulcère sur le segment interposé, au voisinage de l'anastomose gastrique.

Ce qui nous a frappé, c'est la constance avec laquelle l'ulcère est apparu aussi bien sur l'iléon terminal que sur le duodénum.

Néanmoins nous avons eu l'impression que les ulcères apparaissaient moins facilement sur le duodénum que sur l'iléon. En effet, les chiens auxquels nous avions interposé de l'iléon ont présenté des ulcères plus volumineux que ceux auxquels nous avions interposé du duodénum. En outre l'apparition des ulcères chez ces derniers était manifestement plus tardive que chez les autres.

Il est donc certain que l'iléon est plus sensible à l'action du suc gastrique que le duodénum.

DRAGSTEDT, en étudiant l'action du suc fundique, a conclu de la même façon. Mais ce qui attire l'attention, quand on compare les expériences de DRAGSTEDT aux nôtres, c'est que cet auteur, en dérivant les sucs d'une poche de PAVLOW dans une anse iléale, obtient 100% d'ulcères; en dérivant le suc gastrique total nous obtenons le même pourcentage. DRAGSTEDT, en dérivant dans une anse duodénale toujours le suc chlorydro-peptique pur, n'obtient que 85% (11 sur 13), tandis qu'avec le suc gastrique total nous avons obtenu des ulcères duodénaux dans 3 cas sur 3. Vu le nombre restreint d'expériences, nous nous abstenons de conclure, mais ce fait nous paraît digne d'être mentionné dès à présent.

Un autre fait est à retenir: l'ulcère duodénal se situe régulièrement à 1 2 cm. environ en aval de l'anastomose gastrique, de sorte qu'il existe toujours entre le bord supérieur de l'ulcère et l'anastomose une por-

tion de muqueuse intestinale. Quant à l'ulcère iléal plus étendu et de forme ovalaire, il commence en général au niveau de l'anastomose gastrique même.

Ce fait est-il en relation avec la plus grande sensibilité de l'iléon? Nous n'essayerons pas d'en trouver l'explication ici. Nous nous contenterons de le signaler.

De même la grande sensibilité de l'iléon dont nous venons de parler, faut-il l'expliquer par une sensibilité tissulaire, la présence d'une flore microbienne plus abondante ou une vascularisation plus parcimonieuse? Nous nous abstiendrons d'en juger trop précocement.

Un seul résultat nous intéresse pour le moment: la possibilité d'obtenir, à coup sûr et par une technique facile, des ulcères expérimentaux sans atteinte préalable de l'état général.

CONCLUSIONS.

1) La présence de suc gastrique acido-peptique est indispensable pour la production d'ulcères gastro-jéjunaux expérimentaux.

2) Un segment iléo-caecal interposé entre le pylore et le duodénum devient régulièrement le siège d'un ou de plusieurs ulcères sur sa partie iléale.

3) L'interposition d'un segment jéjunal ou duodéno-jéjunal peut également donner lieu à la formation d'ulcères sur l'anse interposée.

4) Les ulcères ainsi obtenus apparaissent sans altération de l'état général de l'animal et en permettent une survie prolongée.

Strasbourg, le 30 juin 1938.

Vu:
Le Doyen: André FORSTER.

Vu:
Le Président de Thèse:
M. STOLZ.

Strasbourg, le 1er juillet 1938.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université:
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE.

1) AMELINE et JOHNKHEERE. — Les ulcères simples gastro-duodénaux expérimentaux par dérivation des sécrétions duodéno-pancréatiques. Journal de chirurgie T. 36. 1930.

2) ARON. — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. Thèse de STRASBOURG 1933.
Le traitement de l'ulcère par l'histidine. Presse Méd. 27. 7. 1935.

3) ARON E. et BAUER R. — Anémie expérimentale chez le chien. Influence respective de la gastrectomie totale et des dérivations pancréatique, biliaire et duodénale. Soc. de Biologie de STRASBOURG, 9. 6. 1933.

4) ASHNER P. W. et KARELITZ S. — Annals of Surgery, vol. 91, p. 573, 1930.

5) ASKANAZI. — Ueber Bau und Entstehung der chronischen Magengeschwüre. Virch. Arch. 1924, T. 250, p. 370.

6) BAUER. — Recherches expérim. sur la pathogénie de l'ulcère de l'estomac. Arch. d. mal. de l'app. dig. et de la nutrit. 1920, t. 4, p. 73.

7) BERGMANN (G.). — Zur Pathogenese des chronischen Ulcus pepticum. «Klin. Wochenschr.» LV 1918, p. 524.

8) BEDARIDA (N. V.). — Producione sperimentale di ulcera gastrica. Arch. Italiano Di Chir. Bologna, IV 1924, pag. 109-147.

9) BERG and JOBLING. — Arch. of Surgery, ,Vol. XX juin 1930.

10) BIEDL A. et KRAUS R. — Experimentelle Studien über Anaphylaxie. Wien. Klin. Wochstrift. 1909, vol. 22, p. 363.

11) BOLDYREFF (W.). — Einige neue Seiten der Tätigkeit des Pankreas. «Ergebnisse der Physiologie», 1911, pag. 121-217.

12) BOLDYREFF (W.). — The Self Regulation of the Acidity of the Gastric Contents and the Real Acidity of the Gastric Juice. «Quart. Jour. Exper. Physiol.», VIII, 1-1915.

13) BOLLMANN et MANN. — Chronic duodenal ulcer in animals with Eck Fistulas on certain diets. Arch. Path. a. Lab. Med. 1927, t. 4, p. 492.

14) BOLTON (C.). — «Ulcer of the Stomach». London, E. Arnold, 1913.

15) BOLTON (C.). — «The Part Played by the Acid of the Gastric Juice in the Pathological Processes of Gastric ulcer». «Jour, Path. a. Bact.», 1916, XX, pag. 1933.

16) BOLTON (C.) et GOODHART (G.-W.). — Duodenal Regurgitation into the Stomach During Gastric Digestion. «The Lancet», mars 1922, CCII, p. 420-425.

17) BRANDO FILHO, ELLIS RIBEIRO et MOACYR DE FIGUEIREDO. — Du rôle du suc duodénal en chirurgie gastrique. Rev. Sud-Amér. de Médec. et Chir. 1932, t. 3, n° 4, p. 297.

18) BRENKMANN. — Contribution à l'histophysiologie de la muqueuse gastrique en rapport avec l'élimination de l'HC1. Considérations générales sur le problème de l'ulcère. Thèse de Strasbourg 1929.

19) BRENCKMANN et WHITE. — Influence des repas fictifs et du régime avec ou sans salive sur la muqueuse gastro-duodénale du chien. Arch. Mal. App. Dig. Nov. 1929.

20) BRISOTTO. — Contributo sperim. alla patogen, dell'ulcer. gastr. Riforma Med. 1922, n° 38, p. 127.

21) BUCHNER F. — Magensaft, Gastritis und peptisches Geschwür. Klin Wochenschr. 1930, n° 1, p. 1.
Akute peptische Gastritis am resezierten Magen. Ziegler's Beiträge 85-3, p. 683-1930.

22) CARNOT P., SIMONNET H., TISSIER M. et CACHERA R. — Influence des injections répétées d'histidine sur l'évolution des ulcères gastriques expérimentaux. C. R. Soc. Biol., 22 juillet 1933.

23) CAYLOR H. D. — The healing of the Gastric Ulcer in Man. Annals of Surgery, 1926, vol. LXXXIII, p. 350-356.

24) CIMINATA. — Importanza della pars pilorica nelle genesi dell'ulc. dig. postoperat. Arch. Ital. di Chir. 1926, vol. XV, fasc. 4, p. 455.

25) CLAIRMONT. — Ueber das exper. erzeugte Ulcus ventr. u. seine Heilung durch die Gastro-entrost. Arch. für klin. Chir., 1908, t. 86, p. 1.

26) COGNIAUX P. — Sur le développement presque exclusif des ulcères gastriques en milieu de glandes à mucus. Presse Méd., 4 mai 1929, p. 589.

27) CSAKI (L.). — Duodenal-Regurgitation bei den Magenkrankheiten. Ulcus, Hyperacidität, Gastritis. Tres-Verlag, Budapest, VIII.

28) CUNEO, LECENE, PICOT, OCKINZCY. Notions cliniques sur l'hyperacidité, les résections, les ulcères peptiques. «Bull. Soc. Chir.», 3 juillet 1924, p. 1.007.

29) CUSHING (H.). — Surg. Gynec., and Obst., vol. 55, p. 1, 1932.

30) DALE et LAIDLAW. — The Physiological action of B. imidazol-ethylamine. Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 318.

31 DELAPORTE (J.). — Les données récentes sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux. La Normandie Médicale (Rouen), 1933, n° 11, décembre, p. 340 à 352.

32) DELLA VEDOVA R. — Richerches sperimentali sulla patogenesi dell' ulcera gastrica. Policlinico 6:1. 153, 1900.
33) DEAVER (J.-B.) and REIMANN (S.-P.). — Subtotal Gastrectomy. J. Am. Med. Ass. 85: 1.619 (nov., 21), 1925.
34) DELOYERS (L.). — Méthode nouvelle pour définir la topographie des régions élaboratrices de l'HCL dans l'estomac. «C. R. de la Société de Biologie de Bruxelles», 28. 9. 1929.
35) DELOYERS (L.). — Le traitement des ulcères gastro-duodénaux humains. Archives des Maladies de l'Appareil digestif et des Maladies de la Nutrition. (Masson, Paris). n° 9, t. XXII, novembre, p. 913 à 944.
36) DELOYERS (L.). — Que penser de l'histidine, thérapeutique nouvelle des ulcères gastro-duodénaux? Nouvelles Médicales Illustrées, 1934, Jgg., 1, n° 9, S. 5-8.
37) DELOYERS (L.). — Recherches sur la pathogénie de l'ulcus expérimental chez le chien. Etude physio-pathologique. Arch. Intern. 1936, vol. XI, fasc. I.
38) DESPLAS, LENORMAND et FOURNIAL. — Action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux (Soc. Nationale de Chirurgie, séance du 13 février 1935); Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie (Masson, Paris), 1935, t. LXI, 23 février, p. 233 à 237.
39) DOGLIOTTI et RICCIO. — Contrib. Sperim. alla contoscenza dell'ulc. di dig. Arch. Ital. di Chir., 1924, t. 10, p. 821.
40) DONATI. — Ueber die Möglichkeit, das Magengeschwür durch Läsionen der Magenwand hervorzubringen. Arch. f. klin. Chir. 1904, t. 73, p. 908.
Ueber die Pathogen. d. Ulcus ventric. Arch. f. klin. Chir.. 1905. t. 75, p. 813.
41) DRAGSTEDT L.-R. and VAUGHAN A.-M. — Gastric Ulcer Studies. Arch. Surg., 1924, vol. VIII, p. 791-810.
42) DRAGSTEDT L.-R., RAYMOND H.-E. and ELLIS J. C. — Arch. Surg. vol. 28, p. 232-291, 1934.
43) DRAGSTEDT L.-R. — J. A. M. A., vol. 101, pp. 20-22, 1933.
44) DRAGSTEDT L.-R. and ELLIS J.-C. — Am. Jour. Physiol., vol. 93, p. 407, 1930.
45) DRAGSTEDT L.-R. — Some physiologic principles involved in the surgical treatment of gastric and duodenal ulcer. Annals of surgery, October, 1935.
46) DUVAL (Pierre). — A propos du traitement de l'ulcère gastrique par les acides aminés (discussion du travail Weiss et Aron). Soc. de Chirurgie, séance du 14 juin 1933); Le Progrès Médical (Paris), 1933, n° 25, 24 juin, p. 1159.
47) DUVAL (P.). — Note sur le rôle de l'infection dans l'évolution des ulcères gastro-duodén. Bullet. de l'Académie de Méd. de Paris, 1924, t. 92, cahier 39.
48(EBSTEIN. — Exper. Untersuch. über das Zustandekom. von Blutextravasaten in der Magenschleimhaut. Arch. für exper. Pathol., 1874, t. 2, p. 183.

49) EHRMANN. — Ueber den Einfluss der Ausschaltung des Zwölffingerdarms. Arch. f. d. ges. Physiol., 1907, t. 119, p. 295.

50) ELMANN (R.). — The Behavior of gastric acidity in duodenal ulcer and pylorie abstruction before und after gastroenterostomy. (Departement of Surgery, Washington University School of Medecine and Barnes Hospital, St-Louis).

51) EXALTO. — Ulcus jejuni nach Gastro-Enterostomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. 1911, t. 33, p. 13.

52) FAGUET (J.). — Traitement pathogénique des ulcères gastro-duodénaux, Le Bulletin Médical (Paris), 1934, n° 42, 20 octobre, p. 632.

53) FENWICK S. and FENWICK W.-S. — Ulcer of the Stomach and Duodenum and its Consequences. London, J. and A. Churchill, 1900, p. 80, 82, 83, 93.

54) FLOOD (Ch.-A.). — Experimental Peptic Ulcer. The effect of surgical duodonal drainage upon dogs and the value of histidine in preventing ulcer. Amerc. journ. of Digestive Diseases and Nutrition. Vol. III, n° 4, p. 249, t. 255.

55) FONTAINE (R.) et KUNLIN (J.). — Ulcères expérimentaux obtenus par la dérivation des sucs intestinaux avec intégrité du pylore. Soc. de Biol. de Strasbourg, 13 mai 1932.

56) FONTAINE (R.) et HERRMANN (L.). — Contribution à l'étude de l'ulcère peptique expérimental. XIe Congrès fr. de chir. 1931. Séance du 6 octobre.

57) FONTAINE (R.). — Contribution à l'étude du mucus gastrique. Son rôle dans la pathogénie de l'ulcère gastrique. Presse Méd., n° 34, 27 avril 1932, p. 678.

58) GALLACHER. — Acute traumatic ulcers of the small intestin. Arch. of Surg. 1927, t. 15, p. 689.

59) GURRIARAN GONZALO. — Estudios experimentales sobre la obtencion de la ulcera cronica gastroduodenal. Tesis doctoral, Madrid, 1930.

60) GOLDBERG (R.). — Les recherches récentes concernant la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux. «La Pratique Médicale Française» (Paris), 1934, n° 14, septembre (A. et B.), p. 572-580.

61) Gutmann (R.-A.) et REKIS (S.). — Les maladies du tube digestif en 1933 (travaux français). Pathogénie des ulcères gastro-duodénaux. Revue Médicale Française (Paris), 1934, n° 7, octobre, p. 709-710.

62) HOFFMANN Albert: Experimental Gastric and Duodenal Inflamation and Ulcer. Amer. Jour. Med. sc., 1925, vol. CLXX, p. 212-219.

63) HOLLANDER F. — Variations in the chlorine content of gastric juice and their significance. Journ. Biol. Chem. 97:585, 1932.

64) HOLLANDER F. and COWGILL G. R. — Gastric juice of constant acidity. Journ. Biol.. Chem. 91: 151, 1931.

65) HOTZ. — Ueber Selbstverdauung des Magens und Darms. Mitt. an d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. 1909, T. 21, p. 143.

66) HUETTEN. — Exper. Beitr. z. Aetiolog. des Ulcus pept. jejuni. Beitr. z. klin. Chir. 1924, t. 130, p. 20.

67) IVY (A.-C.). — Contributions to the Physiology of the Stomach. Studies on Gastric Ulcer. «The Arch. of Inter. Med.», 1925, XXV, p. 6-31.

68) IVY (A.-C.). — Studies on Duodenal Ulcer. «The Jour. of the Amer. Med. Assn.», 1920, LXXV, p. 1540-1542.

69) IVY (A.-C.) et SHAPIRO (P. F.). — Studies on gastric ulcer. «The Jour. of the Amer. Med. Assn.», 1925, LXXXV, p. 1131.

70) IVY (A.-C.) et JUTAMA OYAMA. — Studies on the Secretion of the Pars Pylorica Gastri. «Amer. Jour. Physiol.», 1921, n° 57, p. 51.

71) KAPSINOW. — The experimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile frome the intestine. Ann. of Surg., 1926, T. LXXXIII, p. 614.

72) KAPSINOW, ENGLE et HARVEY. — Intraabdominal biliary exclusion from the intestine. Surg. Gyn. a Obstetr., 1924, t. XXXIX, p. 62.
t. XXXIII, p. 95 et 138.

74) KAMAWURA. — Ueber experimentale Erzeugung von Mageschwüren durch Nervenläsion. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1911, t. 109, p. 540.

75) KEHRER. — Ueber die Ursache des runden Magengeschwürs. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1914, t. XXVII, p. 679.

76) KEPPICH. — Künstliche Erzeugung von chronischen Magengeschwüren mittels Einfriff am Magenvagus. Arch. f. klin. Chr., 1921, p. 414.

Ueber das Ulcus pept. jejuni nach Pylorusausschaltung. Zentralbl. f. Chir., 1921, n° 4, p. 118.

77) KOCH K.-F. — Ulcère expérimental de l'estomac chez le chien. «Bratislavske Lekarske Listy» n° 4, oct. 1927.

78) KOENNECKE. — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Pylorusmagens für die Ulcusgenese. Arch. f. klin. Chir., t. 120, 1922.

79) KOTZAREFF et MORSIER. — Etiologie et pathologie de l'ulcère chronique de l'estomac. Bulletin de l'Acad. de méd. de Paris, 1924, t. 91, cahier 26.

80) KUNLIN J. — Contribution à l'étude de l'ulcère peptique expérimental. Thèse de Strasbourg, 1932.

81) KUNLIN J. et CAVAILLI G. — Ulcère peptique et petit estomac de Pavlov. Du rôle des facteurs locaux dans la genèse de l'ulcère peptique. Nutrition 1936, t. IV, n° 4.

82) LENORMAND J. — A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés. Soc. de Chir. Rapport du Prof. DUVAL, 24 juin 1938, p. 970-71.

83) LERICHE R. — Pathogénie de l'ulcère peptique post-opératoire. XL[e] Congr. fr. de chir., Paris, 1931, Rapport. Réflexions sur l'évolution, la nature et le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum. Presse Méd. n[os] 62 et 67, 5 et 23 août 1933.

84) LERICHE, R. FONTAINE et HERRMANN L. — La topographie de l'ulcus peptique expérimental. C. R. Soc. de Biol. de Strasbourg, 12 juin 1931, p. 1025.

85) LICINI. — Ueber experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. Brun's Beitr. z. Chir., 1912, t. 79, p. 462.

86) LOEWY. — Expériences sur la production d'ulcères duodénaux par dérivation isolée de la bile. Bull. et Mém. Soc. de Chir., 19 février 1930, t. 56, p. 243. Rapport du Prof. GOSSET.
Production expérimentale d'ulcères duodénaux par dérivation de la bile. Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir., 1931, t. 57, p. 739. Rapport du Prof. GOSSET.

87) MAC CANN. — Experimental peptic Ulcer. Arch. of Surg., t. XIX, 1929.

88) Mann. — A study of the gastric ulcers following removal of the adrenals. Journ. of exper. Med., 1916, t. XXIII, p. 03.

89) MANN et KAMAWURA. — Duodenectomy: an experimental Study. Ann. of Surgery, 1922, t. XXC, p. 208.
An experimental Study of the Effect of Duodenectomy, t. LXXIII, p. 878.

90) MANN et WILLIAMSON. — The experimental Production of Peptic Ulcer. Ann. of. Surg., 1923, t. LXXVII, p. 109.

91) MATTHEWS W. B. et DRAGSTEDT L.-R. — Surg., Gynec., and Obst., vol. 55, p. 265-286. 1932.

92) MICHON et MAGROU. — Régénération spontanée de la muqueuse gastrique après résection partielle. Pr. Med., 1[er] mars 1924.

93) MONTGOMERY. — Gastro-jej. ulcer. An experimental Study. Arch. of Surg., 1923, p. 136.

94) MORTON. — Observation on peptic. ulcer: 1° A method of producting chronic gastric Ulcer. 2° A rœntgenologic Study of experimental chronic Ulcer. 3° Healing of experimental peptic. Ulcer after gastroenterostomy. 4° Patch transplants of jéjunum in stomach. 5° Findings in experimentally produced peptic. ulcer; etiology and therapeutic considerations. Annals of Surg, 1928.

95) MOUTIER. — Ulcère chronique spontané chez le chien à estomac isolé. Arch. Mal. app. dig., 1910.

96) MOUTIER F. — Des possibilités et des limites du traitement médical de l'ulcère gastro-duodénal (Soc. Royale

de Méd. de Gand, séance du 28 octobre 1934, consacrée à l'ulcus gastro-duodénal); Journal belge de Gastro-entérologie (Bruxelles), 1934, n° 8, t. II, octobre, p. 583 à 587.

97) OBERLING Ch. et KALLO A. — Ulcères aigus de l'estomac consécutif à des lésions expérimentales des noyaux gris centraux. C. R. Soc. Biol. de Paris, 7 déc. 1929, p. 832.

98) PAOLUCCI F. — Ulcères duodénaux et jéjunaux obtenus par les dérivations des sucs alcalins duodénaux. La Clinica Chirurgica, juillet 1931, f. 7, p. 771-780.

99) PAVY. — Ueber die lösende Einwirkung des Magensaftes auf das Gewebe lebender Tiere. Guy's Hosp. Rep., t. 2, p. 260, 1856.

100) PAWLOW. — Le travail des glandes digestives. Traduction de V. Pachon et J. Sbrazès. Masson, éditeur, 1901, p. 275.

101) PALIER E. — A propos de la pathogénie de l'ulcère gastro-duodénal et de son traitement. Le Bulletin Médical (Paris), 1934, n° 31, 11 août, p. 493-496.

102) PECCO R. — Sur les ulcères gastro-duodénaux qui apparaissent à la suite de la dérivation de la bile. Observations expérimentales. Arch. it. di Chir., vol. XXX, f. 1, sept. 31, p. 23-45; Réf. Journ. de Chir. 1932.

103) Popow. — Ueber das postoperative peptische Geschwür des Dünndarms. Arch. f. klin. Chir., 1927, t. 144, p. 612.

104) RASSERS. — Ueber die Pathologie des Ulcus Digesticum. Klin. Wochenschr., 4e année, n° 14.

105) SCHIFF. — Arch. f. physiol. Heilkunde, t. 5, p. 667, 1846.

106) SILBERMANN J.-S. — Zentralblatt f. Chir., vol. 54, p 2.385, 1927.

107) SMITH G. M. — An experimental Study of the Relation of Bile to Ulceration the mucus Membrane of the Stomach. Jour. Med. Research., 1914, XXX, page 147.

108) SPENCER W.-H. et MEYER G.-P. — Direct evidence of Duodenal Regurgitation and Its influence upon the Chemistry and Function of the normal human Stomach. Amer Jour. Physiol. 1916, p. 459.

109) STOLZ. — Traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'histidine (Soc. Nat. de Chirurgie, séance du 13 février 1935); Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie (Masson éd., Paris), 1935, N° 6, t. LXI, 23 février, p. 245-246.

110) STOLZ et WEISS A. G. — Le traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'histidine. Résultats de deux années d'expérience clinique (Soc. Nat. de Chirurg., séance du 13 février 1935); Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie (Masson éd., Paris), 1934, n° 6, t. LXI, 23 février, p. 237-244.
Le traitement des ulcères gastro-duodénaux humains par l'histidine. Deux années d'expérience clinique

(Soc. de Méd. du Bas-Rhin, séances des 26 janvier et 23 février 1935); Bulletin de la Société de Méd. du Bas-Rhin, 1935, N° 3, mars, p. 31-40.

111) SCHURCH O. und BLANGAY R. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Larostidins (Histidin) beim Magengeschwür.

112) TAKATS G. D. et MANN F. C. — The effect on the Jejunal mucosa of transplantation to the lesser curvature of the Stomach. Annals of Sugery 1927, LXXXV, pag. 698-703.

113) VASCONCELOS E. et FERREIRA A. — Ulcera peptica experimental. Revista de Biologia et Hygiene, vol. 5. N° 1, juillet 1934.

114) WEISS A. G. — Sur une méthode permettant d'obtenir des ulcères gastro-duodénaux expérimentaux. Soc. de biologie de Strasbourg, séance du 12 juillet 1929.

115) WEISS A. G. et GURRIARAN. — Ulcères chroniques gastro-duodénaux expérimentaux créés par la dérivation des sucs alcalins duodénaux. Rapp. du Prof. DUVAL, Soc. de Chir., 8 janvier 1930.

116) WEISS A.G. et HUBSTER Charles. — Sur la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux, la dérivation expérimentale de la bile et du suc pancréatique. Archives franco-belges de Chirurgie, t. XXXII, n° 4.

117) WEISS, GRAVES et GURRIARAN. — Nouvelles recherches sur la pathogénie des ulcères. Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir., 2 déc. 1933, Rapport du Prof. DUVAL, p. 1.533.

118) WEISS A.G. et ARON E. — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés sur la pathogénèse de l'ulcère et dans sa thérapeutique. Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chir. 10 juin 1933, p. 898.

— Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'histidine. Presse Méd. n° 93, 22 novembre 1933.

— Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal. Arch. Mal. Appareil digestif. T. 24, n° 5, mai 34.

119) WINKELBAUER. — Studien über Verhütung des Ulcus pept. postoperat., im Experiment. Arch. f. klin. Chir., 1926, t. 143, p. 649.

120) WINKELBAUER et STARLINGER. — Exp. zur Pathogenie des Ulcus pept. postoper. Arch. f. klin. Chir. 1926, t. 140, p. 460.

121) YANO. — Künstliche Erzeugung von Magengeschwüren. Ziegler's Beitr., 73, 1925.